

がん予防効果が期待できる食品成分に関する研究

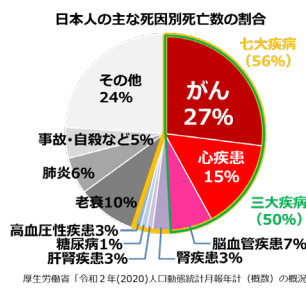
研究期間：2004～2021年

研究背景・目的

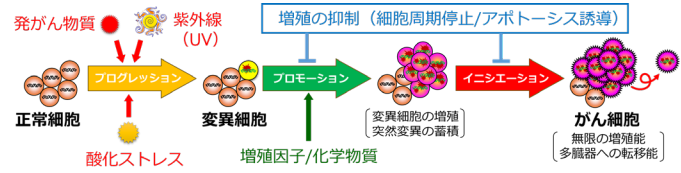
日本人の死因の第1位は「がん」である。現在、年間30万人以上の国民ががんで亡くなっており、男性の2人に1人、女性の3人に1人が、生涯でがんに罹ると推測されている。

がんの原因の7割は生活習慣によるため、喫煙、飲酒、食事や運動などの生活習慣を改善することは重要である。一方、発がん物質への暴露など、避けることのできないリスクも多い。

がんの発生には「多段階発がん説」が提唱されており、「1個の細胞に生じたDNAの突然変異が、段階的に蓄積し、がんの発生率を高める」という考えであ



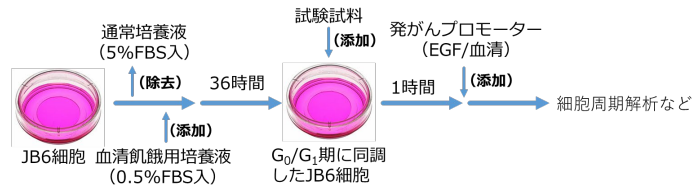
る。つまり、細胞が発がん物質、紫外線、酸化ストレスなどによりDNAの損傷を受け正常細胞が突然変異をもつ変異細胞になることから始まる（イニシエーション）。変異細胞は細胞増殖を促進するような物質で刺激されて増殖し、細胞のがん化過程を進めていく（プロモーション）。突然変異が蓄積し、ある段階に至ると、無限の増殖能と転移能を獲得した悪性のがん細胞に変化する（プログレッション）。本研究分野では変異細胞やがん細胞の増殖を細胞周期停止やアポトーシス誘導により抑制することで、がん予防効果が期待できる食品成分を探索している。



実験概要

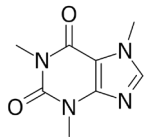
マウス表皮由来JB6細胞を用いた発がんプロモーション抑制効果を示す食品成分の研究

JB6細胞は発がんプロモーターにより形質転換することから軟寒天培地を用いた*in vitro*発がんプロモーションモデルとして利用される。本研究では血清飢餓によりJB6細胞を増殖停止状態にし、発がんプロモーターである上皮成長因子（EGF）やEGFを含む血清（FBS）を添加することで細胞増殖を促進する簡易な*in vitro*発がんプロモーションモデルを作成した。ここでは*in vivo*で抗がん作用が明らかになっているが、機序が未知のカフェインおよび本わさびに含まれる6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネート（6-MSITC）の細胞増殖抑制効果を紹介する。



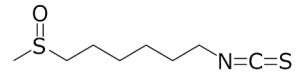
1. カフェイン

コーヒーなど多くの食品に含まれ、プリン骨格をもつアルカロイドで、アデノシン受容体に対して拮抗阻害を示すため、神経興奮作用を示す。



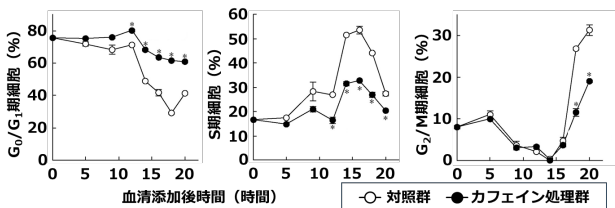
2. 6-MSITC

本ワサビの香り成分であり、生体内の抗酸化反応を活性化することなどが報告されている。



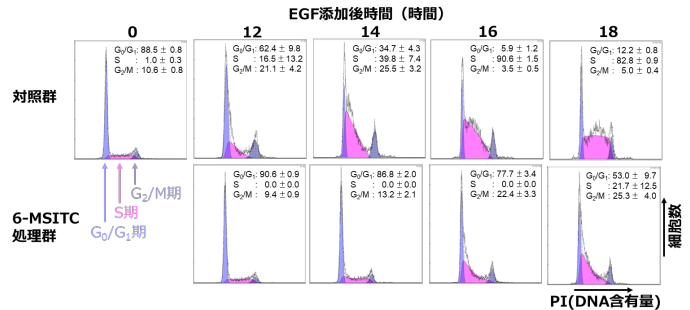
結果と考察

1. カフェインの細胞増殖抑制効果

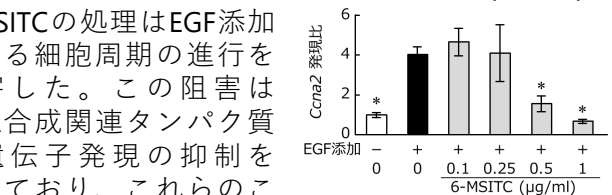


血清添加12時間後にはG₀/G₁期細胞が減少しS期細胞が増加した。さらに18時間後にはS期細胞が減少しG₂/M期細胞が増加した。一方で、カフェイン処理群ではこの細胞周期の進行を抑制した。この阻害では細胞増殖シグナルであるよるcdk4経路が阻害されていた。そこでカフェインの*in vivo*での抗がん作用は発がんプロモーションを阻害することだと考えた。

2. 6-MSITCの細胞増殖抑制効果



6-MSITCの処理はEGF添加による細胞周期の進行を阻害した。この阻害はDNA合成関連タンパク質の遺伝子発現の抑制を伴っており、これらのことが細胞増殖を阻害する機序であると考えた。



発表論文

1. Hashimoto, T., He, Z., Ma, W.-Y., Schmid, P.C., Bode, A.M., Yang, C.S. and Dong, Z. Caffeine inhibits cell proliferation by G0/G1 phase arrest in JB6 cells. *Cancer Research*, **64**(94), 3344-3349. 2004. DOI: 10.1158/0008-5472.can-03-3453
2. Hashimoto, T., Kobayashi, M. and Kanazawa. 6-Methylsulfinylhexyl isothiocyanate inhibits cell cycle progression in quiescent JB6 cells stimulated with epidermal growth factor. *Annual Research & Review in Biology*, **36**(6), 19-28, 2021. DOI: 10.9734/arrb/2021/v36i630386.
3. Hashimoto, T., Kobayashi, M. and Kanazawa. Inhibition of 6-methylsulfinylhexyl isothiocyanate for cell cycle progression in quiescent JB6 cells stimulated with fetal bovine serum, accompanied by suppression of cyclin A2 expression. *In: New Innovations in Chemistry and Biochemistry Volume 5*, (Eds. by Mohamed Fawzy Ramadan Hassanien), Chapter 05, 43-59, 2021 BP International (Hooghly, West Bengal, India)

学会発表

1. Tanaka, T., Hashimoto, T., Ashida, H., Nagai, M., Okunishi, I. and Kanazawa. 6-Methylsulfinylhexyl isothiocyanate inhibits cell cycle progression stimulated by fetal bovine serum in quiescent JB6 cells. 4th International Niigata Symposium on Diet and Health (29th・30th November, 2008, Niigata), Abstract p.111.
2. 田中麻貴、橋本堂史、芦田均、永井雅、奥西勲、金沢和樹. 6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネートの細胞周期開始に及ぼす影響について. 第23回日本香辛料研究会 (2008年11月14日・15日、金沢大学・角間キャンパス)、講演要旨集 p.43.
3. 田中麻貴、橋本堂史、芦田均、水品善之、永井雅、奥西勲、金沢和樹. 細胞増殖開始時期における6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネートの細胞周期関連タンパク質に及ぼす影響について. 日本農芸化学会2009年度大会 (2009年3月27日-29日、福岡国際会議場・マリメッセ福岡)、講演要旨集 p.229.
4. 田中麻貴、橋本堂史、下秋智寛、堀了太、永井雅、永井雅、奥西勲、金沢和樹. マウス正常表皮由来JB6細胞の上皮細胞増殖因子による細胞周期開始に及ぼす6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネートの影響. 第14回日本フードファクター学会学術集会 (2009年11月15-17日、神戸大学百年記念館)、講演要旨集 p.74.
5. 田中麻貴、橋本堂史、金沢和樹. マウス正常表皮由来JB6細胞を用いた発がんプロモーションモデルにおけるわさびイソチオシアネートの影響 (若手招待講演). 第3回 わさびフォーラム 2009年12月4日、ウィルあいち・名古屋)、講演要旨集 p.5.

特許

発明者名：芦田均、橋本堂史

発明の名称：細胞周期停止剤

特許番号：出願番号2004-274593、公開番号2006-089394

共同研究先

ミネソタ大学ホームレル研究所, 金印株式会社

発表論文

1. Hashimoto, T., Yoshioka, S., Iwanaga, S. and Kanazawa, K. Anti-malarial activity of allyl isothiocyanate and *N*-acetyl-*S*-(*N*-allylthiocarbamoyl)-*L*-cysteine. *Molecular Nutrition & Food Research*, **67**(17), e2300185, 2023. DOI: 10.1002/mnfr.202300185.

学会発表

1. 吉岡祥志、橋本堂史、岩永史朗、油田正夫、金沢和樹. アリルイソチオシアネートの抗マalaria効果について. 第26回 日本香辛料研究会 (11月18日・19日、福井県国際交流会館) 講演要旨集p. 25.

共同研究先

大阪大学微生物病研究所分子原虫学分野